

FACULTAT DE MEDICINA. UNITAT DOCENT SANT PAU

**LACTAT EN LÍQUID CEFALORAQUIDI
I PROCALCITONINA SÈRICA COM A
FACTORS PREDICTORS DE
MENINGITIS BACTERIANA**

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

Memòria del Treball Final de Grau

Realitzat per: Júlia Calvo Jiménez

Dirigit per: Dra. Virginia Pomar Solchaga

Barcelona, juny del 2017

A la meva àvia

AGRAÏMENTS

En primer lloc, m'agradaria agrair a la Dra. Pomar l'esforç i paciència que ha demostrat durant el desenvolupament d'aquest projecte. Gràcies per donar-me totes les eines necessàries per a poder realitzar un projecte com aquest. Agrair també al Dr. Gich el seu temps dedicat a l'explicació de la part estadística de la investigació.

En segon lloc, agrair el suport dels companys per estar sempre al meu costat en aquesta carrera, en especial al David, per tots els savis consells i moments compartits, i a l'Ariadna, per haver-hi estat des del principi i per sempre.

Agrair a la meva família el recolzament continu durant la carrera, gràcies per fer que el camí fins aquí fos menys tortuós. I per últim, gràcies Natàlia per recolzar-me incondicionalment quan tot pesava molt, gràcies per estar al meu costat.

RESUM

El diagnòstic de sospita de meningitis aguda bacteriana recau actualment en l'anamnesi, la clínica compatible i sobretot en l'anàlisi directe de les característiques del líquid cefaloraquidi i en la tinció de Gram. Aquestes tècniques presenten una sensibilitat diagnòstica limitada, entre d'altres motius, per l'alt ús d'antibiòtics a la població.

Atès que el pronòstic i l'estratègia terapèutica de la meningitis bacteriana i vírica són oposats, són necessaris nous marcadors bioquímics que puguin discriminar ràpidament l'etiologia de la infecció. Entre ells destaquen la procalcitonina sèrica i el lactat en líquid cefaloraquidi.

L'objectiu d'aquest estudi serà el d'avaluar la precisió diagnòstica de la procalcitonina sèrica i el lactat en líquid cefaloraquidi en comparació amb els resultats del cultiu bacterià. Es realitzarà un estudi observacional, prospectiu i multicèntric, coordinat per l'Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau (HSCSP), a partir de les dades obtingudes dels pacients dels hospitals de tercer nivell del territori espanyol amb sospita clínica i bioquímica de meningitis aguda. Es calcularà la sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i negatiu de la procalcitonina sèrica i del lactat en líquid cefaloraquidi i es definiran els punts de tall que proporcionen més rendiment diagnòstic.

Els resultats i conclusions derivats d'aquest estudi permetran aproximar la utilitat de la procalcitonina sèrica i del lactat en líquid cefaloraquidi en el diagnòstic, en el pla terapèutic empíric i en l'evolució de la meningitis bacteriana.

RESUMEN

El diagnóstico de sospecha de meningitis aguda bacteriana recae actualmente en la anamnesis, la clínica compatible y sobre todo en el análisis directo de las características del líquido cefalorraquídeo y en la tinción de Gram. Estas técnicas presentan una sensibilidad diagnóstica limitada debido a, entre otros motivos, el elevado uso de antibióticos en la población.

Dado que el pronóstico y la estrategia terapéutica de la meningitis bacteriana y vírica son opuestos, son necesarios nuevos marcadores bioquímicos que permitan discriminar rápidamente el origen de la infección. Entre ellos destacan la procalcitonina sérica y el lactato en líquido cefalorraquídeo.

El objetivo de este estudio será evaluar la precisión diagnóstica de la procalcitonina sérica y del lactato en líquido cefalorraquídeo comparándolos con los resultados del cultivo bacteriano. Se realizará un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, coordinado por el Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau (HSCSP), a partir de los datos obtenidos de los pacientes de los hospitales de tercer nivel del territorio español con sospecha clínica y bioquímica de meningitis aguda. Se calcularán la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la procalcitonina sérica y del lactato en líquido cefalorraquídeo. Se definirán los puntos de corte que proporcionan mayor rendimiento diagnóstico.

Los resultados y conclusiones derivados de este estudio permitirán aproximar la utilidad de la procalcitonina sérica y del lactato en líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico, en el plan terapéutico empírico y en la evolución de la meningitis bacteriana.

ABSTRACT

The diagnosis of suspected acute bacterial meningitis currently relies on the anamnesis, a compatible clinic, direct analysis of cerebrospinal fluid characteristics and Gram stain. These techniques have a limited diagnostic sensitivity due to, inter alia, the wide use of antibiotics in the population.

Since bacterial and viral meningitis show opposite prognosis and different therapeutic strategies, new biochemical markers are required to promptly discriminate the etiology of the infection. These include serum procalcitonin and lactate in cerebrospinal fluid.

The objective of this study will be to analyse the diagnostic accuracy of serum procalcitonin level and lactate in cerebrospinal fluid in comparison to the results of the bacterial culture. An observational, prospective and multicenter study will be performed. It will be coordinated by the Santa Creu i Sant Pau's Hospital, based on the data obtained from third level Spain hospitals' patients with clinical and biochemical suspicion of acute meningitis. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of serum procalcitonin and lactate in cerebrospinal fluid will be calculated. Cut-off points that provide the highest diagnostic yield will be defined.

The results and conclusions derived from this study will allow us to approximate the usefulness of serum procalcitonin level and lactate in cerebrospinal fluid in the diagnosis, empirical treatment plan and evolution of bacterial meningitis.

LLISTAT D'ABREVIATURES I SIGLES

- **LCR:** líquid cefaloraquidi
- **SNC:** sistema nerviós central
- **MA:** meningitis aguda
- **EA:** encefalitis aguda
- **MV:** meningitis vírica
- **MB:** meningitis bacteriana
- **PL:** punció lumbar
- **PMN:** polimorfonuclears
- **PCR:** reacció en cadena de la polimerasa
- **PCT:** procalcitonina
- **UCIAS:** urgències
- **TCE:** traumatisme cranioencefàlic
- **ADA:** Adenosina desaminasa
- **VIH:** virus de la immunodeficiència humana
- **ADN:** àcid desoxiribonucleic
- **ARN:** àcid ribonucleic
- **OR:** odds ratio
- **CEIC:** comitè d'ètica en investigació

ÍNDEX

Agraïments	iii
Resum	iv
Resumen	v
Abstract	vi
Llistat d'abreviatures i sigles	vii
Índex	viii
1. Pregunta de cerca	1
2. Antecedents	1
3. Justificació	5
4. Hipòtesi i objectius	6
a. Hipòtesi	6
b. Objectius generals	6
c. Objectius específics	7
5. Material i mètodes	7
a. Disseny de l'estudi	7
b. Mostra	8
c. Participants. Criteris d'inclusió i exclusió	8
d. Procediment	9
e. Anàlisi estadístic	10
6. Resultats esperats	11
7. Limitacions de l'estudi	11
8. Aplicabilitat i utilitat a la pràctica clínica	12
9. Consideracions ètiques	12
10. Esdeveniments adversos	13
11. Pla de difusió	13
12. Bibliografia	14
13. Annexos	18
a. Annex 1: Figures i taules	19
b. Annex 2: Quadern de recollida de dades	29
c. Annex 3: Pla de treball	32

1. Pregunta de cerca

En aquest estudi es pretén determinar el paper de la procalcitonina sèrica i de l'àcid làctic en líquid cefaloraquidi (LCR) com a factors predictors de meningitis bacteriana aguda. Es realitzarà un estudi de validesa de prova diagnòstica analitzant els paràmetres de sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i negatiu d'aquestes tècniques en comparació amb el diagnòstic microbiològic de confirmació.

2. Antecedents

Introducció

La meningitis és una síndrome produïda per la inflamació de membranes que recobreixen el sistema nerviós central (SNC), denominades meninges, que cursa amb un recompte cel·lular anormal al LCR (1). La meningitis aguda (MA) és aquella que es presenta en hores o pocs dies, i es caracteritza per l'aparició d'una síndrome febril que s'acompanya de cefalea i rigidesa de nuca, denominant-se síndrome meníngia. Parlem d'encefalitis aguda (EA) quan aquesta síndrome febril s'acompanya d'afectació del parènquima cerebral en forma d'alteracions neurològiques focals i d'alteració del nivell de consciència. Tot i que existeixen causes no infeccioses de MA, l'etiologia més freqüent és la infecciosa, i dins d'aquesta, la d'origen viral. Així doncs, es defineix meningitis vírica (MV) com aquella síndrome meníngia produïda per un virus, sent-ne els enterovirus i els virus herpes els patògens causals més rellevants. Tradicionalment, també s'ha considerat com a MV aquella síndrome meníngia on no es pot identificar un patògen bacterià en cap de les mostres rebent el nom llavors de meningitis asèptica. Val a dir que aquesta terminologia és imprecisa, ja que trobem també malalties del teixit connectiu i patologia oncològica com a causants de meningitis asèptica (2).

Per altra banda, parlem de meningitis bacteriana (MB) quan existeix infecció supurativa aguda localitzada dins l'espai subaracnoïdal. L'arribada dels microorganismes a aquest espai pot ser per via hematògena o bé a partir d'un focus per continuïtat i fonamentalment es tracta d'una infecció adquirida a la comunitat, tot i que també és freqüent la seva adquisició nosocomial, associada en general a procediments neuroquirúrgics. És una infecció present en totes les edats de la vida, tot i que és més freqüent en l'edat pediàtrica i primera infància, disminuint en l'edat adulta i tornant a augmentar a partir dels 45 anys (3).

Epidemiologia

La incidència de meningitis bacteriana varia considerablement segons la regió estudiada i la major part d'estudis analitzen l'epidemiologia i la freqüència dels microorganismes causants en concret, fet que genera dificultats a l'hora de contextualitzar l'abast global de la patologia. No obstant això, en algunes sèries observacionals s'ha constatat que a l'Europa occidental la incidència és d'entre 1 i 2 casos per 100 000 habitants/any (3). Per contra, en certes regions de l'Àfrica subsahariana – aquelles que formen part del *cinturó meningocòccic* – la incidència pot arribar als 1000 casos per 100 000 habitants/any en èpoques d'epidèmia, fonamentalment a expenses del meningococ serogrup A (4).

La incidència dels diversos microorganismes causals es relaciona amb l'edat, la procedència geogràfica i la presència o no d'intervencions mèdiques prèvies. Tot i que a priori qualsevol espècie bacteriana té capacitat de causar MB, els patògens habitualment implicats són *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* (Annex 1. Figura 1) (3,5). Cal matisar que la MB per *H. influenzae* tipus B ha sigut tradicionalment la més freqüent en l'edat pediàtrica, però que pràcticament ha desaparegut en aquells països on s'administra sistemàticament la vacuna conjugada contra aquest patogen. De la mateixa manera, en aquesta població també ha

disminuït la incidència de meningitis pneumocòccica i meningocòccica del serogrup C des de la implementació de la immunoprofilaxi en front a aquests patògens (6–9).

La MB és una de les infeccions que més freqüentment deriva en sepsi i una de les que més risc de mortalitat presenta si no es tracta, registrant-se una taxa de mortalitat del 15% (10,11). A més, un de cada cinc supervivents presenta seqüeles neurològiques permanents (12).

Diagnòstic i maneig de meningitis aguda

El diagnòstic clínic de MB sovint és difícil, perquè moltes altres malalties poden presentar-se amb els mateixos símptomes. La tríada clàssica de rigidesa de nuca, febre i alteració del nivell de consciència es troba present en menys del 50% dels pacients amb meningitis bacteriana aguda (13). A més a més, ni l'anamnesi ni la presentació clínica la diferencien de la MV. No obstant això, casi tots els pacients presenten al menys dos dels següents símptomes: cefalea, febre, rigidesa de nuca i alteració del nivell de consciència (14). De la mateixa manera, els signes clàssics de Kernig i Brudzinski, tot i ser altament específics, són poc sensibles (15). Així doncs, el diagnòstic diferencial de la MB inclourà la MV i les altres etiologies infeccioses, així com causes no infeccioses com les malalties autoimmunes, la patologia oncològica o l'hemorràgia subaracnoïdal.

La prova prínceps en el diagnòstic de meningitis és l'examen directe del LCR, fet que implica la realització d'una punció lumbar (PL). Tot i que la PL presenta certs riscos, és de realització imperiosa en qualsevol pacient on es sospiti de MB (Annex 1. Figura 2) (14,16).

La MB acostuma a presentar les següents característiques a l'estudi del LCR: pressió d'obertura de 200 a 500 mm H₂O, intensa pleocitosi (>1000 cèl·lules/mm³) amb predomini de polimorfonuclears > 80% (PMN), augment de la proteïnorràquia i disminució de la glucoràquia (< 40 mg/dL) (Annex 1. Figura 3) (14,17,18). Aquestes característiques es complementen amb la tinció de Gram, ja que permet la identificació ràpida i acurada del

patogen responsable. Segons l'estudi de Van de Beek et al. (13) amb més de 600 pacients, aquesta tinció té una sensibilitat del 80% però una especificitat de més del 95%.

S'han desenvolupat tècniques de diagnòstic ràpid que identifiquen polisacàrids de la càpsula d'alguns dels patògens causants. Una d'aquestes és l'aglutinació del làtex, ja que és simple i ràpida (els resultats s'obtenen en <15 minuts) i presenta una sensibilitat mitjana del 60 al 100% pels patògens més comuns (*S. agalactiae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae* tipus B) (19). Per contra, un test antigènic negatiu no descarta la infecció, pel que la societat americana de malalties infeccioses no en recomana el seu ús sistemàtic (20).

Actualment disposem també de tècniques genòmiques com la reacció en cadena de la polimerasa (PCR), que detecta àcids nucleics amplificant-los en temps real. És útil com a complement del cultiu, ja que presenta més rapidesa i simplificació del procés d'identificació dels patògens. El seu principal inconvenient és la necessitat de personal entrenat, el cost elevat i la manca de protocols estandarditzats (5).

El cultiu del LCR és el *Gold Standard* pel diagnòstic de MB i és imprescindible per a obtenir la sensibilitat in vitro del microorganisme causant i per ajustar posteriorment el tractament antibiòtic dirigit. La identificació de l'agent etiològic gràcies a aquesta tècnica és possible en un 70%-85% dels pacients que no han rebut tractament antibiòtic prèviament, sent la seva principal limitació el temps requerit per a obtenir els resultats (48h). La recollida d'hemocultius també és útil per filiar l'etiologia de la MB.

El tractament de la MB es basarà en l'ús de teràpia antimicrobiana empírica en funció de l'epidemiologia (basada en la freqüència de cada patogen segons l'edat del pacient), la presentació clínica i els patrons de sensibilitat a antimicrobians de cada hospital, juntament amb tractament de suport i coadjuvants com els corticoides, antiepilèptics, antihipertensius, etc. Un cop identificat el microorganisme i la seva sensibilitat s'optimitzarà el tractament antibiòtic de manera dirigida.

3. Justificació

El maneig terapèutic de la meningitis passa per identificar la seva naturalesa bacteriana o vírica per tal d'implementar un tractament antibiòtic el més precoç possible, ja que l'administració prematura d'aquest es relaciona amb resultats clínics favorables i disminució de la mortalitat (21,22). A més, la MB i la MV presenten pronòstics totalment oposats i, tot i que el cultiu presenta una bona sensibilitat, hem d'administrar tractament antibiòtic empíric sense esperar a tenir la confirmació microbiològica.

Sovint, ni l'anamnesi ni la clínica ens orienta a si l'origen de la MA és víric o bacterià. A més a més, en els grups d'edats extremes de la vida com nounats o ancians, així com en immunodeprimits, els signes i símptomes habituals poden ser encara més inespecífics. Per altra banda, tot i que l'examen de les característiques generals del LCR o la detecció d'antígens bacterians és un dels pilars diagnòstics de MB, aquestes tècniques presenten una sensibilitat baixa. Fins en un 50% dels casos poden no ajudar en el diagnòstic diferencial, especialment en aquells pacients que han rebut antibioticoteràpia prèvia (13,23,24).

Per aquests motius, es justifica la necessitat d'aconseguir eines útils, ràpides i fiables per a poder fer aquesta distinció. Des de 1974 diversos autors proposen nous marcadors bioquímics que ens puguin guiar en el diagnòstic diferencial entre MB i MV, especialment en aquells casos on l'examen directe del LCR no sigui conclouent (25,26). Entre ells destaca la procalcitonina sèrica i els nivells de lactat en l'anàlisi del LCR, ja que han demostrat un rendiment diagnòstic superior a les mesures tradicionals (27,28).

Lactat en LCR

Es produeix fonamentalment pel metabolisme bacterià anaerobi i per isquèmia tissular. A més a més, presenta un avantatge respecte els valors de glucosa al LCR; mentre que aquests depenen i es modifiquen en relació a la glucosa sèrica, diversos estudis han demostrat que els

nivells de lactat al LCR són independents dels de lactat sèric (29). No obstant això, les investigacions prèvies han ofert resultats poc concloents en quant a l'especificitat i sensibilitat del lactat en LCR (30).

Procalcitonina sèrica (PCT)

És un polipèptid que en individus sans presenta una concentració sèrica molt baixa (<0.1 ng/mL), ja que la major part es produeix a nivell tiroïdal i és transformada en calcitonina. Tot i que se'n desconeix el mecanisme, durant les infeccions bacterianes els nivells de PCT lliure augmenten 1000 vegades els seus valors normals (31). Des de que Assicot et al. l'any 1993 van constatar que en pacients amb sepsi es trobaven nivells alts de PCT (32), diversos estudis han confirmat que aquest fet es produeix tant en nens com en adults i que a més també s'eleva en meningitis bacterianes sense sepsi (24,26,27,33).

4. Hipòtesi de treball i objectius d'investigació

Hipòtesi

La troballa de nivells elevats de lactat en LCR i procalcitonina sèrica en la sospita de MB presenta bona correlació amb el diagnòstic microbiològic de MB. La informació que ens aporta pot servir per orientar el diagnòstic en aquells casos on l'examen directe del LCR no és clarament concloent per a MB o MV, permetent l'administració prematura d'antibiòtics i evitant així el mal pronòstic de les MB no detectades.

Objectius generals

L'objectiu principal d'aquest treball és explorar el rendiment diagnòstic individual i combinat de la procalcitonina sèrica i del lactat en LCR en els pacients amb meningitis aguda, centrant-nos en aquells pacients amb sospita clínica de meningitis aguda i on els mètodes de cribratge tradicionals són negatius o poc concloents. S'avaluarà la seva concordança en comparació amb el diagnòstic microbiològic final en aquests pacients.

Objectius específics

- Estudiar els criteris de validesa de cada una de les proves diagnòstiques: sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu.
- Avaluar els nivells de PCT sèrica i lactat en LCR com a factors pronòstics de MB.
- Determinar els punts de tall amb més capacitat diagnòstica dels paràmetres PCT sèrica i lactat en LCR.
- Conèixer les característiques de MB i MV de la nostra població.

5. Materials i mètodes

Disseny de l'estudi

Es proposa un estudi observacional, prospectiu, multicèntric dels centres hospitalaris públics de tercer nivell d'Espanya coordinat per l'Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau on es pretén relacionar els nivells de procalcitonina sèrica i lactat en LCR amb el diagnòstic microbiològic de MB i MV. Identificació dels pacients: Els pacients seran avaluats a urgències (UCIAS) i a les plantes d'hospitalització convencional i s'inclouran aquells que compleixin els criteris d'inclusió.

Per explorar el rendiment diagnòstic de la procalcitonina en sang i del lactat en LCR tots els casos registrats es dividiran en tres grups segons el diagnòstic final confirmat. Grup 1 MB: es diagnosticarà de MB davant l'aïllament del patogen en el cultiu de LCR, en els hemocultius o a través de la detecció d'antígens capsulars. Grup 2 MV: Es diagnosticarà de MV si es demostra genoma viral d'enterovirus i família herpes per tècniques d'amplificació d'àcids nucleics en LCR. Grup 3 probable MV: Quan el cultiu bacterià del LCR o de sang perifèrica sigui negatiu però amb clínica compatible es denominarà probable MV.

Mostra

Mostreig no probabilístic consecutiu segons criteris d'inclusió. Segons la plataforma GRANMO, si acceptem una sensibilitat mínima de les proves del 80%, en una població infinita (població espanyola >18 anys), amb una precisió estadística del 0.05 i estimant un percentatge de reposicions necessàries del 10%, la mida de la mostra que ens proporcionaria una confiança del 95% seria de 274 individus.

Participants. Criteris d'inclusió i d'exclusió

Els pacients amb sospita clínica de MA dels hospitals espanyols públics de tercer nivell seran revisats consecutivament per ser inclosos en aquest estudi.

Els criteris d'inclusió seran:

- Edat igual o superior a 18 anys
- Al menys dos de les següents característiques clíniques: cefalea, febre, rigidesa de nuca, signes de focalitat neurològica, alteració del nivell de consciència o convulsions
- Presència de recompte leucocitari >100 per mm^3 al líquid cefaloraquídi
- Signatura de consentiment informat pel propi pacient o pels seus relatius en cas d'impossibilitat

Els criteris d'exclusió seran:

- Pacients amb sospita d'altre focus no relacionat amb MA (excepte faringitis, sinusitis, otitis o pneumònia) per evitar falsos positius dels biomarcadors.
- Pacients amb antecedents neuroquirúrgics recents, pacients portadors de dispositius intraventriculars o de derivació del LCR o antecedent de TCE els últims 6 mesos.
- Contraindicacions de la realització de la punció lumbar.
- Pacients sotmesos a tractament antibiòtic les dues setmanes prèvies al debut clínic.
- Pacients amb sospita de meningitis tuberculosa (cel·lularitat o ADA en LCR compatibles) o confirmació per PCR o cultiu.

- Pacients amb sospita de meningitis fúngica per tinció, detecció d'antigen polisacàrid capsular o cultiu positiu en LCR o en hemocultiu.

Els criteris de retirada de l'estudi seran:

- Quan apareguin altres condicions com nova patologia que ho aconsellin.
- Sempre que el pacient retiri el seu consentiment.

Procediment

Els pacients seguiran els procediments habituals de diagnòstic de MB (Annex 1. Figura 2). Es registraran les variables sociodemogràfiques edat i sexe, comorbiditats (diabetis, nefropatia, hepatopatia, malaltia cardiovascular o cerebrovascular crònica), infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) i estat d'immunosupressió. Es calcularà l'índex de Charlson (34). Es recolliran les característiques clíniques següents: freqüència cardíaca i respiratòria, pressió arterial, temperatura, cefalea, rigidesa de nuca i signes d'irritació meníngia, signes de focalitat neurològica, alteració del nivell de consciència, nàusees, vòmits, edema de papil·la, i presència o no d'exantema.

S'afegiran també el temps des de l'inici dels símptomes, i posteriorment el temps d'estada hospitalària i la mortalitat (dins de l'hospital o durant els 30 dies posteriors a l'ingrés).

A tots els pacients amb clínica compatible se'ls hi realitzarà - prèviament a l'administració d'antibiòtics si és possible i posteriorment a l'obtenció dels consentiments informats (Annex 1. Figures 4,5) - una analítica de sang (hemograma complet, bioquímica, estudi de coagulació, ionograma, PCR en sèrum, procalcitonina, lactat, glucosa, 2 hemocultius) i una PL en aquells que no presentin contraindicació (Annex 1. Figura 2) amb: anàlisi citològic, microbiològic – incloent tinció de Gram, cultiu, detecció d'antígens capsulars i detecció d'ADN (herpes) i ARN (enterovirus) per tècniques d'amplificació d'àcids nucleics –, nivells de lactat, proteïnes i glucosa.

S'adoptaran els valors de referència en les determinacions dels laboratoris de cada hospital. La PCT es determinarà per immunoanàlisi quantitatiu d'electroquimioluminiscència (p.ex Elecsys® Brahms PCT, analitzador *Cobas c601*, Roche) i el lactat per espectrofotometria (p.ex Reactiu Lactic acid 9D89, analitzador *Architect ci16000*, Abbot). Totes les dades es recolliran en un quadern de recollida de dades electrònic (veure exemple Annex 2) amb introducció remota des de cada centre participant en una base de dades dissenyada específicament per aquest projecte.

Anàlisi estadístic

Es durà a terme mitjançant el programa informàtic *IBM SPSS Statistics v.24*.

En totes les variables analitzades s'avaluarà en primer lloc la normalitat de la distribució a través del test de *Kolmogorov-Smirnov*. En qualsevol dels estadístics realitzats es prendrà com a límit de significació estadística un risc α de 0.05 i un interval de confiança del 95%. Les variables qualitatives s'expressaran en percentatges i es compararan mitjançant la prova de χ^2 (*Chi quadrat*). Les variables quantitatives s'analitzaran de manera descriptiva amb la mitjana com a mesura de tendència central i amb la desviació estàndard com a mesura de dispersió. Les variables paramètriques es compararan mitjançant la prova de *t-Student* i amb el test *U de Mann-Whitney* si són no paramètriques. Per presentar els resultats, es realitzaran dues taules; en la primera situarem els paràmetres sèrics i en la segona els paràmetres del LCR (Annex 1. Figura 6). Realitzarem l'anàlisi univariable de tots els paràmetres i d'aquells que mostrin significació estadística es realitzarà un estudi multivariant seguint un model de regressió logística. Els resultats s'expressaran en forma d'odds ratio (OR). Avaluarem la capacitat de predicció de la PCT sèrica i lactat en LCT usant les corbes ROC (*receiver operating characteristic*). Els punts de tall per diferenciar MB de MV seran definits segons el valor màxim de l'índex de Youden i es calcularà l'àrea sota la corba. Les corbes ROC de cada paràmetre es compararan segons el mètode de DeLong.

6. Resultats esperats

En primer lloc, esperem que en l'anàlisi univariant, la MB es relacioni amb les següents variables: pleocitosi amb domini de PMN, glucorràquia disminuïda i hiperproteïnorràquia. A més a més, i basant-nos en estudis anteriors, esperem que existeixi relació significativa entre nivells alts de lactat en LCR i PCT sèrica amb MB i que es trobin en el rang de normalitat en les MV. A més a més, esperem que en aquells casos on les proves habituals no són concloents, valors elevats de PCT i lactat ens orientin a MB i valors normals dels mateixos cap a MV. En relació a la validesa de la prova, esperem que s'obtingui una alta sensibilitat i VPP dels dos paràmetres estudiats. Així mateix, esperem que tant el lactat com la PCT siguin els paràmetres amb millor rendiment diagnòstic, inclús més que la glucorràquia per a MB, tal i com refereixen altres autors (26). Esperem que els punts de tall establerts per les corbes ROC siguin d'entre 0.2 i 5 ng/mL per la PCT i d'entre 33 i 35 mg/dL pel lactat (27,28,35).

7. Limitacions de l'estudi

En primer lloc, i degut a les limitacions pròpies de les tècniques diagnòstiques actuals, no tots els pacients tindran un diagnòstic etiològic definitiu, fet que ens pot generar un biaix de classificació. La principal limitació previsible d'aquest estudi és la mida relativament petita de la mostra. La baixa incidència intrínseca de MB en el nostre medi, i els criteris d'exclusió estrictes de l'estudi -fonamentalment el tractament antibiòtic previ- fan que la mida de la mostra sigui petita i condicioni que la durada de l'estudi sigui llarga. Com a conseqüència, els intervals de confiança generats seran amplis, de manera que serà difícil fer una comparació directa entre els paràmetres de LCR. Per validar els punts de tall extrems de les corbes ROC caldran més estudis amb poblacions més grans. A més, tot i que la PCT i el lactat poden ser bons indicadors de MB, no ens permeten identificar l'etiologia de la mateixa.

8. Aplicabilitat i utilitat a la pràctica clínica

Els resultats i conclusions que s'obtinguin d'aquest projecte permetran aproximar el paper del lactat en LCR i PCT sèrica en el diagnòstic precoç de MB. Una millora en la detecció precoç de la MB comportarà un tractament antibiòtic des de l'inici i probablement una reducció de la morbimortalitat d'aquesta patologia. Per altra banda, la presència de valors elevats d'aquests marcadors, si bé no permeten confirmar el diagnòstic, poden contribuir en la presa de decisions terapèutiques precoces en aquelles MA on no existeix un examen directe concloent.

9. Consideracions ètiques

Es sol·licitaran els permisos necessaris i es presentarà el projecte al comitè d'ètica en investigació (CEIC) del centre (HSCSP), que l'haurà d'aprovar de manera independent. Es tindran en compte els principis ètics en investigació de Helsinki (1964). Per a salvaguardar les dades clíniques i personals, s'haurà de complir la Llei Orgànica 15/1999 del 13 de desembre sobre la "Protecció de Dades de Caràcter Personal". Les dades s'utilitzaran amb l'únic coneixement dels equips investigadors. La informació referent a la identitat dels pacients serà confidencial i no podrà ser desvetllada ni divulgada; vinculant-se anònimament a un codi (número de pacient) de manera que únicament els investigadors podran associar les dades a una persona identificable. La participació del pacient a l'estudi quedarà reflectida en la seva història clínica i el seguiment es realitzarà a través de la història clínica informatitzada hospitalària i d'atenció primària a través de la plataforma Història Compartida. L'estudi no suposa cap intervenció terapèutica addicional al procediment habitual, pel que constitueix una investigació sense riscos sobreafegits al no realitzar cap modificació de variables fisiològiques o bio-psico-socials dels pacients de l'estudi.

10. Esdeveniments adversos

a) Definicions

Es considerarà esdeveniment advers (EA) qualsevol experiència no desitjada que succeeixi en un subjecte durant l'estudi, es consideri o no relacionada amb l'experimentació. Es considerarà esdeveniment advers greu (EAG) qualsevol EA que produeixi la mort, amenaci la vida del subjecte, requereix hospitalització o prolongació de la mateixa, produeixi incapacitat o generi teratogènia. S'analitzarà la relació de causalitat segons el judici clínic i es definirà segons si la relació és improbable, possible, probable, molt probable o no relació.

b) Comunicació urgent

Es registraran els EA en cada visita a partir de l'avaluació clínica del pacient, paràmetres de laboratori, informació espontània del pacient i interrogatori obert per part de l'investigador. Aquest comunicarà immediatament al promotor els EAG o mort dels subjectes a través d'un telèfon i correu electrònic de referència. Es proporcionarà tota la informació que es sol·liciti al promotor i CEIC implicats.

11. Pla de difusió

Per a difondre els resultats, el promotor es compromet a publicar les dades, siguin quin siguin els resultats. Així mateix, es podrien realitzar ponències en congressos científics multidisciplinars sobre el maneig i diagnòstic de la meningitis aguda, realitzar sessions formatives als professionals implicats, fer difusió a la web de la *Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* i elaborar nous protocols intra i interhospitalaris per a millorar el diagnòstic precoç de la MB.

12. Bibliografía

1. Roos K, Tyler K. Meningitis, encefalitis, absceso cerebral y empiema. Dins: Kasper D, Fauci A, S H, Longo D, Jameson J, editors. Harrison principios de medicina interna. 19th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2012
2. Irani DN. Aseptic meningitis and viral myelitis. *Neurol Clin.* 2008 Aug;26(3):635–55
3. Okike IO, Ribeiro S, Ramsay ME, Heath PT, Sharland M, Ladhani SN. Trends in bacterial, mycobacterial, and fungal meningitis in England and Wales 2004–11: an observational study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:301–7.
4. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine.* 2009; 27(2):51–63.
5. Cercenado E, Cantón R, Guillem C, Codina G, et al. Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
6. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein–Polysaccharide Conjugate Vaccine. *N Engl J Med.* 2003; 348(18):1737–46.
7. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, Goldacre MJ. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(5):397–405.
8. McIntyre PB, O’Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet.* 2012;380(9854):1703–11.
9. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine.* 2012 May;30:B26–36.

10. González Martínez F, Huete Hurtado A, Mercedes Kerlin L, Zamora Peña RE. Estudio prospectivo y multicéntrico de la epidemiología de las infecciones del sistema nervioso central (meningitis y encefalitis) en los servicios de urgencias hospitalarios: análisis de subgrupo del estudio INFURG-SEMES. *Neurología*. 2015 Jul; 30(6):381–3.
11. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med*. 2011;21364(26):2016–25.
12. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal Disease. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1378–88.
13. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med*. 2004 Oct 28;351(18):1849–59.
14. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):44–53.
15. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quagliarello VJ. The Diagnostic Accuracy of Kernig’s Sign, Brudzinski’s Sign, and Nuchal Rigidity in Adults with Suspected Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2002 Jul;35(1):46–52.
16. Nudelman Y, Tunkel AR. Bacterial Meningitis. *Drugs*. 2009;69(18):2577–96.
17. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993;328.
18. Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician’s guide. *Pract Neurol*. 2007 Oct 1;7(5):288–305.
19. Gray LD, Fedorko DP. Laboratory Diagnosis of Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 1992;5(2):130–45.

20. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267–84.
21. Lepur D, Baršić B. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults: Antibiotic Timing in Disease Course and Outcome. *Infection*. 2007;35(4):225–31.
22. Proulx N, Frechette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM*. 2005;98(4):291–8.
23. Viallon A, Desseigne N, Marjollet O, Birynczyk A, Belin M, Guyomarch S, et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care*. 2011;15(3):R136.
24. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al. High Sensitivity and Specificity of Serum Procalcitonin Levels in Adults with Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1313–6
25. Bland RD, Lister RC, Ries JP. Cerebrospinal fluid lactic acid level and pH in meningitis. Aids in differential diagnosis. *Am J Dis Child*. 1974;128.
26. Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection*. 2001;29(4):209–12.
27. Vikse J, Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, Walocha JA. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2015;38:68–76.
28. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J Infect*. 2011;62(4):255–62.

29. Posner JB, Plum F. Independence of blood and cerebrospinal fluid lactate. *Arch Neurol.* 1967;16.
30. Lannigan R, Macdonald MA, Marrie TJ, Vanora Haldane E. Evaluation of Cerebrospinal Fluid Lactic Acid Levels as an Aid in Differential Diagnosis of Bacterial and Viral Meningitis in Adults. *J Clin Microbiol.* 1980;11(4):324–7.
31. Matwiyoff GN, Prahl J D, Miller R J, Carmichael J J, Amundson D E, Seda G, et al. Immune regulation of procalcitonin: a biomarker and mediator of infection. *J Inflamm Res.* 2012; 61: 401-409
32. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341(8844):515–8.
33. Umran RM, Hashim Radhi N. Diagnostic Value of Serum Procalcitonin Level in Differentiating Bacterial from Nonbacterial Meningitis in Children. *Iran J Pediatr Iran J Pediatr.* 2014;24(6):739–44.
34. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
35. María Isabel Morales-Casadoa, Agustín Julián-Jiménez, Belén Cámara-Marín. Factores predictores de meningitis bacteriana en los pacientes atendidos en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.007>

ANNEXOS

a) Annex 1: Figures i taules

Figura 1: Agents etiològics més habituals de meningitis bacteriana aguda segons l'edat.

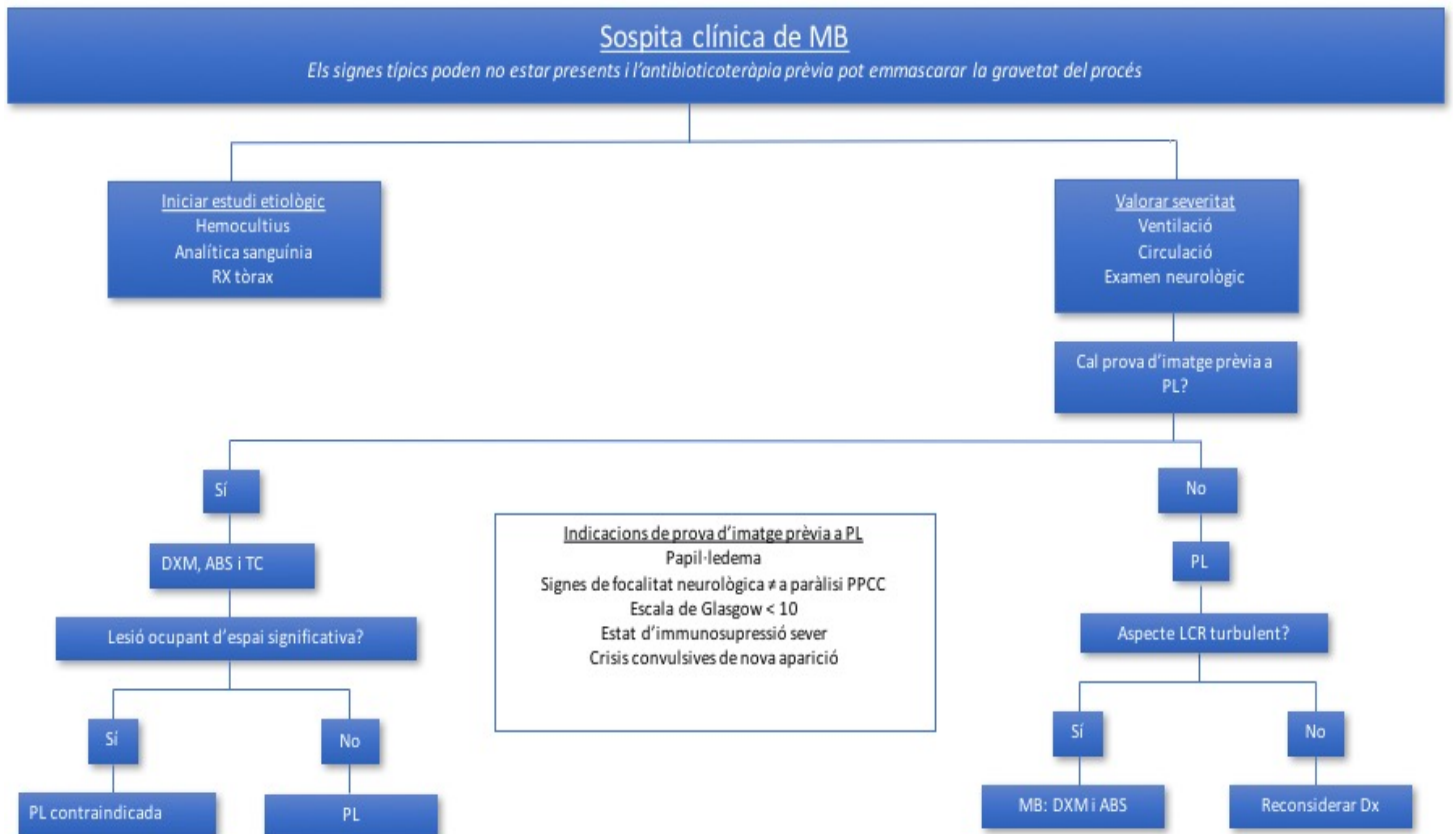
En negreta es destaquen els patògens més freqüents dins dels més habituals.

Adaptada de: Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. *Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007*. *N Engl J Med*. 2011;21364(26):2016–25, Okike IO, Ribeiro S, Ramsay ME, Heath PT, Sharland M, Ladhani SN. *Trends in bacterial, mycobacterial, and fungal meningitis in England and Wales 2004–11: an observational study*. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:301–7 i Cercenado E, Cantón R, Guillem C.; Autores P, M^a: Codina G, et al. *Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.

Nounats < 2 mesos	<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> <i>L. monocytogenes</i>
Nens 2 mesos – 5 anys	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>
Edat de 5 a 19 anys	<i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i>
Adults fins a 65 anys	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>
Adults > 65 anys i immunodeprimits	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>N. meningitidis</i> <i>E. coli</i>

Figura 2: Algoritme del maneig del pacient amb sospita de meningitis bacteriana aguda

Adaptada de: van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults. *N Engl J Med*. 2006;354(1):44–53



Algoritme del maneig del pacient amb sospita de meningitis bacteriana aguda. MB: meningitis bacteriana. RX: radiografia. PL: punció lumbar. DXM: dexametasona. ABS: antibiòtics. TC: tomografia computeritzada. LCR: líquid cefaloraquídi. Dx: diagnòstic. PPCC: parells cranials

Figura 3: Característiques clàssiques del LCR segons les diverses causes de meningitis

Adaptada de: Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. *Viral encephalitis: a clinician's guide*. Pract Neurol. 2007 Oct 1;7(5):288–305 i Roos K, Tyler K. *Meningitis, encefalitis, absceso cerebral y empiema*. 19th ed. Kasper D, Fauci A, S H, Longo D, Jameson J, editors. *Harrison principios de medicina interna*. New York: McGraw-Hill Professional; 2012.

	Aspecte	Pressió d'obertura (mmHg)	Concentració de leucòcits (cèl·lules/ μ L)	Tipus cel·lular predominant	Concentració proteïnes LCR (g/L)	Ratio glucosa LCR/sèrum
Normal	Clar	Normal	<5	-	<0,4	>0,66
Bacteriana	Tèrbol, purulent	Elevada (>180)	Elevada (normalment >100)	Neutròfils	Elevada (normalment >0,45)	Molt baixa <0,4
Viral	Clar	Normal o lleugerament elevada	Elevada (normalment <1000)	Limfòcits	Moderadament elevada (normalment 0,2-0,8)	Normal o lleugerament baixa
Tuberculosa/ Listeria	Groc, lleugerament turbulent	Elevada	Lleugerament elevada (25-500)	Limfòcits	Molt alta (>1)	Molt baixa

Figura 4: Full d'informació al pacient

a. Versió en català

Lactat en líquid cefaloraquidi i procalcitonina sèrica com a factors predictors de meningitis bacteriana

Centre coordinador de l'estudi: Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau

Versió Juny del 2017

Ens dirigim a vostè per informar sobre un estudi d'investigació en el qual se li convida a participar. La nostra intenció és tan sols que vostè rebi la informació correcta i suficient perquè pugui avaluar i jutjar si vol o no participar en aquest estudi. Per a això llegeixi aquest full informatiu amb atenció i nosaltres li aclarirem els dubtes que li puguin sorgir després de l'explicació. A més, pot consultar amb les persones que consideri oportú.

L'estudi ha estat aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica corresponent, d'acord amb la legislació vigent, el Reial Decret 1090/2015, del 24 de desembre, pel qual es regulen els estudis d'investigació.

Què és una meningitis?

La meningitis és una malaltia generalment infecciosa que consisteix en la inflamació de les meninges (es podrien considerar unes fundes que envolten el cervell i la medul·la espinal) produïda per un microorganisme.

Per què és important realitzar aquest estudi?

Les meningitis poden ser d'origen víric o bacterià. Les meningitis bacterianes continuen sent una malaltia greu que pot produir la mort o deixar seqüeles importants tot i la millora dels tractaments en aquest camp en els últims anys. És molt important descobrir ràpidament si el causant és un virus o un bacteri, ja que aquestes últimes presenten mal pronòstic si no són detectades i tractades a temps.

Des de fa anys s'ha intentat trobar proves que ens permetin fer aquesta distinció precoçment. Dues d'aquestes proves reben el nom de procalcitonina i lactat. Amb els coneixements actuals no es pot afirmar que siguin marcadors realment útils per distingir els dos tipus de meningitis. Aquest estudi, amb la participació de diversos hospitals del país, ajudarà a establir si la mesura d'aquests marcadors en sang i líquid cefaloraquidi podria ser útil en el diagnòstic precoç de la meningitis bacteriana.

En què consistirà la meua participació?

Si vostè accepta entrar en l'estudi, se li aplicaran els processos diagnòstics i terapèutics de la mateixa manera que si no hi participés. No obstant això, s'afegirien els següents paràmetres a estudi en les següents mostres preses:

- En sang perifèrica: en la primera analítica que se li realitzarà s'afegirà el paràmetre procalcitonina.
- En líquid cefaloraquidi: en la mostra del LCR que s'obté per punció lumbar s'afegirà el paràmetre lactat

Cap d'aquestes mesures condicionarà l'orientació diagnòstica ni el tractament rebut habitualment. Durant l'ingrés es realitzaran les mateixes exploracions habituals que solen realitzar-se en aquest hospital als pacients que ingressen amb meningitis aguda (tant en qualitat com en quantitat):

- Analítica sanguínia
- Punció lumbar: si s'escau
- Proves d'imatge

Quins són els riscos i beneficis de l'estudi?

Riscos: El risc potencial de participar en aquest estudi és el derivat dels procediments diagnòstics habituals, fonamentalment els dependents de la punció lumbar.

Beneficis: A nivell col·lectiu, es podria millorar el diagnòstic precoç de la meningitis bacteriana i en un futur els pacients se'n podrien beneficiar. És possible que no s'obtingui cap benefici individual a l'hora de col·laborar amb l'estudi.

CONFIDENCIALITAT

El tractament, la comunicació i la cessió de les dades de caràcter personal de tots els subjectes participants s'ajustarà a les disposicions de la Llei Orgànica 15/1999, del 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal. D'acord al que estableix la legislació esmentada, vostè pot exercir els drets d'accés, modificació, oposició i cancel·lació de dades; per fer-ho, haurà de dirigir-se al seu metge de l'estudi. Les dades recollides per a l'estudi estaran identificades mitjançant un codi i només el seu metge de l'estudi o col·laboradors podran relacionar aquestes dades amb vostè i amb la seva història clínica. Per tant, la seva identitat no serà revelada a ningú llevat de les següents excepcions: en cas d'urgència mèdica o per requeriment legal. Només es transmetran a tercers les dades recollides per a l'estudi i en cap cas aquestes han de contenir informació que el pugui identificar directament, com nom i cognoms, inicials, adreça, número de la seguretat social, etc. En el cas que es produeixi aquesta cessió, serà per als mateixos objectius de l'estudi descrit i garantint la confidencialitat com a mínim amb el nivell de protecció de la legislació vigent al nostre país. L'accés a la seva informació personal quedarà restringit al metge de l'estudi / col·laboradors, autoritats sanitàries, al Comitè Ètic d'Investigació Clínica i personal autoritzat pel promotor, quan ho necessitin per comprovar les dades i procediments de l'estudi, però sempre mantenint la confidencialitat de les mateixes d'acord amb la legislació vigent.

COMPENSACIÓ ECONÒMICA

L'informem que la realització d'aquest estudi comporta un treball de recerca específic, però els professionals que participen en el mateix no seran remunerats per aquest treball.

EN CAS DE DANYS

És important que abans de prendre una decisió sobre la seva participació tingui en compte les següents consideracions:

- Ha de saber que la seva participació en aquest estudi és voluntària i que pot decidir no participar o canviar la seva decisió i retirar el consentiment en qualsevol moment, sense que per aquest fet s'alteri la relació amb el seu metge ni es produeixi cap perjudici.
- Durant l'estudi es mantindrà la confidencialitat de les seves dades personals, amb la finalitat d'impedir la identificació per persones alienes a aquest. No se li identificarà pel seu nom en cap comunicació o publicació dels resultats obtinguts en l'estudi.

TRACTAMENT ALTERNATIU

Si el pacient o representant legal després de ser informat de la possibilitat d'entrar en aquest estudi decidís no fer-ho, s'actuarià segons la pràctica clínica habitual i rebria la medicació segons el protocol establert de cada centre.

ALTRA INFORMACIÓ RELLEVANT

Si decideix retirar el consentiment per participar en aquest estudi, no s'afegirà cap dada nova a la base de dades i pot exigir la destrucció de totes les mostres identificables prèviament extretes i evitar la realització de nous anàlisis.

En signar el full de consentiment adjunt, es compromet a complir amb els procediments de l'estudi que se li han exposat. En el cas que no fos el mateix pacient qui signés el consentiment informat, posteriorment quan el seu estat ho permeti, el propi pacient haurà de valorar la seva permanència en l'assaig signant un nou full de consentiment.

El responsable de l'estudi en el seu hospital és el Dr / Dra _____(telèfon _____). Estarà a la seva disposició per a qualsevol dubte o aclariment que vostè vulgui plantejar sobre la seva participació en l'estudi. Si accepta participar, si us plau, firmi el full de consentiment adjunt. Vostè es quedarà una còpia del consentiment informat signat.

b. Versió en castellà

Lactato en líquido cefalorraquídeo y procalcitonina sérica como factores predictores de meningitis bacteriana

Centro coordinador del estudio: Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau

Versión Junio del 2017

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015, de 24 de diciembre, por el que se regulan los estudios de investigación.

¿Qué es una meningitis?

La meningitis es una enfermedad generalmente infecciosa consistente en la inflamación de las meninges (se podrían considerar unas fundas que envuelven el cerebro y la médula espinal) producida por un microorganismo.

¿Por qué es importante realizar este estudio?

Las meningitis pueden ser de origen vírico o bacteriano. Las meningitis bacterianas continúan siendo una enfermedad grave que puede producir la muerte o dejar secuelas importantes a pesar de la mejora de los tratamientos en este campo en los últimos años. Es de gran importancia descubrir rápidamente si el causante es un virus o una bacteria, ya que estas últimas presentan mal pronóstico si no son detectadas y tratadas a tiempo.

Desde hace años se ha intentado encontrar pruebas que nos permitan hacer esta distinción precozmente. Dos de estas pruebas llevan el nombre de procalcitonina y lactato. Con los conocimientos actuales no se puede afirmar que sean marcadores realmente útiles para distinguir los dos tipos de meningitis. Este estudio, con la participación de varios hospitales del país, ayudará a establecer si la medición de estos marcadores en sangre y líquido cefalorraquídeo podría ser útil en el diagnóstico precoz de la meningitis bacteriana.

¿En qué consistirá mi participación?

Si usted acepta entrar en el estudio, se le aplicaran los procesos diagnósticos y terapéuticos de la misma forma que si no participara. No obstante, se añadirían los siguientes parámetros a estudio en las siguientes muestras tomadas:

- En sangre periférica: en la primera analítica que se le realizará se añadirá el parámetro procalcitonina.
- En líquido cefalorraquídeo: en la muestra del LCR que se obtendrá por punción lumbar se añadirá el parámetro lactato

Ninguna de estas mediciones condicionará la orientación diagnóstica ni el tratamiento recibido habitualmente. Durante el ingreso se realizarán las mismas exploraciones habituales que se suelen realizarse en este hospital a los pacientes que ingresan con meningitis aguda (tanto en calidad como en cantidad):

- Analítica sanguínea
- Punción lumbar: si procede
- Pruebas de imagen

¿Cuáles son los riesgos y beneficios del estudio?

Riesgos: El riesgo potencial de participar en este estudio es el derivado de los procedimientos diagnósticos habituales, fundamentalmente los dependientes de la punción lumbar.

Beneficios: A nivel colectivo, se podría mejorar el diagnóstico precoz de la meningitis bacteriana y poder beneficiarse así los pacientes en un futuro. Es posible que no se obtenga ningún beneficio individual a la hora de colaborar con el estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Le informamos que la realización de este estudio conlleva un trabajo de investigación específico, pero los profesionales que participan en el mismo no serán remunerados por este trabajo.

EN CASO DE DAÑOS

Es importante que antes de tomar una decisión sobre su participación tenga en cuenta las siguientes consideraciones:

- Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno.
- Durante el estudio se mantendrá la confidencialidad de sus datos personales, con el fin de impedir la identificación por personas ajenas al mismo. No se le identificará por su nombre en ninguna comunicación o publicación de los resultados obtenidos en el estudio.

TRATAMIENTO ALTERNATIVO

Si el paciente o representante legal tras ser informado de la posibilidad de entrar en este estudio decidiera no hacerlo, se actuaría según la práctica clínica habitual y recibiría la medicación según el protocolo establecido de cada centro.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis. Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. En el caso de que no fuera el propio paciente el que firmara el consentimiento informado, posteriormente, cuando su estado lo permita, deberá valorar su permanencia en el ensayo firmando una nueva hoja de consentimiento.

El responsable del estudio en su hospital es el Dr/Dra _____ (teléfono _____).

Estará a su disposición para cualquier duda o aclaración que usted quiera plantearle acerca de su participación en el estudio. Si acepta participar, por favor, firme la hoja de consentimiento adjunta. Usted se quedará una copia del consentimiento informado firmado.

Figura 5: Consentiment informat

a) Versió en català

Títol de l'estudi: Lactat en líquid cefaloraquidi i procalcitonina sèrica com a factors predictors de meningitis bacteriana

Jo (nom i cognoms)

.....

He llegit el full d'informació que se m'ha lliurat.

He pogut fer preguntes sobre l'estudi.

He rebut suficient informació sobre l'estudi.

He parlat amb:

..... (Nom de l'investigador)

Comprenc que la meva participació és voluntària.

Comprenc que puc retirar-me de l'estudi:

1r Quan vulgui

2n Sense haver de donar explicacions.

3r Sense que això repercuteixi en la meva atenció mèdica

Presto lliurement la meva conformitat per participar en l'estudi i dono el meu consentiment per a l'accés i utilització de les meves dades en les condicions detallades en el full d'informació.

Accedeixo a que les mostres de sang o teixits obtingudes per a l'estudi puguin ser utilitzades en un futur per a nous anàlisis relacionats amb la malaltia de l'estudi no previstos en el protocol actual (quedant exclosos els anàlisis genètics, sempre que no formin part de els objectius de l'estudi):

SI [] NO []

Firma del pacient:

Firma de l'investigador:

Nom:

Data:

Nom:

Data:

b) Versió en castellà

Título del estudio: Lactato en líquido cefalorraquídeo y procalcitonina sérica como factores predictores de meningitis bacteriana

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

..... (Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad del estudio no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos, siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio):

SI [] NO []

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Figura 6: Proposta de taules per expressar els resultats estadístics

De cada paràmetre quantitatiu es calcularà la mitjana i la desviació estàndard i s'expressarà en unes taules com les següents, especificant en cada cas els valors mínims i màxims obtinguts de cada paràmetre.

Taula 1: Valors expressats en mitjana (\pm desviació típica) dels paràmetres citològics i bioquímics del LCR

	MB	MV	Probable MV	p-valor
Recompte de leucòcits/mm ³ (min-max)				
Recompte de neutròfils/mm ³ (min-max)				
Ratio glucosa LCR/Sèrica (mmol/L) (min-max)				
Lactat (mmol/L) (min-max)				
Proteïnes (g/L) (min-max)				

Taula 2: Valors expressats en mitjana (\pm desviació típica) dels paràmetres bioquímics sèrics

	MB	MV	Probable MV	p-valor
Nivell de glucosa (mmol/L) (min-max)				
Procalcitonina (ng/mL) (min-max)				
Proteïna C reactiva (mg/L) (min-max)				
Làctic (mmol/L) (min-max)				

b) Annex 2: Quadern de recollida de dades

Codi pacient _ _ _ _
DIA 0 (1a VISITA)
Data d'inclusió a estudi
_ _ / _ _ / _ _ _ _ (dd/mm/aaaa)

DADES DEMOGRÀFIQUES			
Data de naixement	_ _ / _ _ / _ _ _ _ (dd/mm/aaaa)	Edat	_ _ anys
Sexe	Home	<input type="checkbox"/>	Dona <input type="checkbox"/>

CONSENTIMENT INFORMAT	
El pacient i/o el seu representat ha llegit la fulla d'informació al pacient i ha firmat l'imprès de consentiment informat <input type="checkbox"/>	
Data del consentiment informat	_ _ / _ _ / _ _ _ _ (dd/mm/aaaa)

CRITERIS D'INCLUSIÓ (per a la selecció totes les respostes han de ser afirmatives)		
Edat >18 anys	Sí	No
≥2 característiques: cefalea, febre, rigidesa, signes de focalitat neurològica, alteració consciència, convulsions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
≥ 100 leucòcits/mm ³ en LCR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CRITERIS D'EXCLUSIÓ (per a la selecció totes les respostes han de ser afirmatives)		
Sospita de focus no relacionat amb MA	Sí	No
Antecedents neuroquirúrgics, dispositius intraventriculars, derivació LCR o TCE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contraindicacions PL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tractament antibiòtic les dues setmanes prèvies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sospita meningitis tuberculosa (cèl·lules, ADA en LCR, PCR o cultiu)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sospita meningitis fúngica (tinció, detecció antigen, cultiu en LCR o hemocultiu positiu)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CLÍNICA A L'INICI		
Constants vitals PAS: _____ mmHg PAD: _____ mmHg Temperatura: ____°C Freqüència cardíaca: ____batecs/min Freqüència respiratòria: ____rpm		
Comorbiditats	Sí	No
Diabetis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nefropatia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hepatopatia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malaltia cardiovascular crònica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malaltia cerebrovascular crònica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infecció per VIH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estat d'immunosupressió	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Càlcul índex de Charlson: _____		
Focus d'origen No en té <input type="checkbox"/> Sinusitis <input type="checkbox"/> Pneumònia <input type="checkbox"/> Otitis <input type="checkbox"/> Faringitis <input type="checkbox"/>		
Durada de la malaltia fins a arribada UCIAS/detecció a planta _____ hores		
Síntomes Febre (>38°C) <input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Rigidesa de nuca <input type="checkbox"/> Signes d'irritació meníngia <input type="checkbox"/> Focalitat neurològica <input type="checkbox"/> Alteració consciència <input type="checkbox"/> Nàusees <input type="checkbox"/> Vòmits <input type="checkbox"/> Edema de papil·la <input type="checkbox"/> Exantema <input type="checkbox"/>		

MICROBIOLOGIA		Data: __/__/____
Hemocultiu:	Positiu <input type="checkbox"/>	Negatiu <input type="checkbox"/>
LCR:		
Aspecte	Clar <input type="checkbox"/>	Turbulent <input type="checkbox"/> Purulent <input type="checkbox"/> Hemorràgic <input type="checkbox"/>
Pressió		
Cèl·lules		
PMN		
Glucosa (mmol/L)		
Proteïnes (g/L)		
Lactat (mmol/L)		
Gram (resultat)		
Cultiu (resultat)		
Ag (resultat)		
Detecció ADN (herpes) Detecció ARN (enterovirus)		

ANALÍTICA SANGUÍNIA Data: __/__/____		
<u>Paràmetre</u>	<u>Valor (unitats)</u>	<u>Si resultat fora de rang, és clínicament significatiu?</u>
Glucosa	_____ (mmol/L)	Sí [] No []
Urea	_____ (mmol/L)	Sí [] No []
Creatinina	_____ μ mol/L	Sí [] No []
Sodi	_____ (mmol/L)	Sí [] No []
Potassi	_____ (mmol/L)	Sí [] No []
Hemoglobina	_____ (g/dL)	Sí [] No []
Hematòcrit	_____ (%)	Sí [] No []
Plaquetes	_____ (mm ³)	Sí [] No []
Leucòcits totals	_____ (mm ³)	Sí [] No []
PCR	_____ (mg/L)	Sí [] No []
PCT	_____ (ng/mL)	Sí [] No []
Làctic	_____ (mmol/L)	Sí [] No []
Coagulació	Ratio	Sí [] No []

c) Annex 3: Pla de treball

Equip investigador: De cada hospital participant es requerirà, com a mínim:

- 1 metge especialista en Medicina Interna vinculat al Servei de malalties infeccioses
- 1 metge especialista a les plantes d'hospitalització convencional
- 1 microbiòleg
- 1 tècnic de laboratori
- 1 epidemiòleg

Circuit d'inclusió de pacients

En el nostre centre s'ha previst:

1. Identificació dels casos: la identificació dels pacients susceptibles a ser inclosos a l'estudi serà realitzada pels metges de guàrdia del servei d'urgències o bé pels adjunts responsables de les plantes d'hospitalització convencional. Es realitzarà una sessió formativa específica tant al servei d'urgències com en els altres serveis orientada a explicar l'estudi (centrant-se sobretot en els criteris d'inclusió i exclusió així com en la designació dels investigadors encarregats de la inclusió).
2. Inclusió dels pacients: la inclusió dels pacients només pot ser realitzada pels metges inscrits com a investigadors col·laboradors. En el nostre centre, es limitarà la figura del reclutador, sempre que sigui possible, a membres del Servei de malalties infeccioses. Per a cobrir les 24 hores del dia es seguirà la següent distribució sempre que es pugui:
 - a) De 8h a 22h: la inclusió dependrà de l'infectòleg de guàrdia presencial
 - b) De 22h a 4h: la inclusió dependrà de dos grups de metges segons la disponibilitat:
 - Un *pool* de metges localitzables telefònicament
 - Un *pool* de metges adjunts d'urgències i residents de 4t i 5è any de Medicina Interna vinculats amb el Servei de malalties infeccioses que estiguin de guàrdia
 - c) De 4h a 8h: els pacients d'aquest interval s'inclouran a partir de les 8h